

MEDICAL MATERIAL AND ITS PRODUCTION

Patent Number: JP7116242
Publication date: 1995-05-09
Inventor(s): SHIMIZU YOSHIHIKO
Applicant(s): YOSHIHIKO SHIMIZU
Requested Patent: ☐ JP7116242
Application Number: JP19940173866 19940726
Priority Number(s):
IPC Classification: A61L27/00; A61F2/04; C09J189/06
EC Classification:
Equivalents:

RECEIVED
MAY 02 2003
GROUP 1700

Abstract

PURPOSE: To provide a medical material which is utilized for arithmetic organs, artificial internal organs, wound cover materials, wound supply material, wound healing materials, fusion preventive materials, etc., has excellent bioaffinity, tissue compatibility, mechanism strength and particularly suture characteristic and is low in antigenicity, and does not peel collagen-like films.

CONSTITUTION: This medical material is formed by holding two sheets of the collagen-like films across a meshed intermediate material of an average pore size 100 to 2000µm and bonding these films and the material to each other with an adhesive to fix the films and the material integrally. The medical material is produced by laminating two sheets of the collagen-like films on both sides of the meshed intermediate material via the adhesive, holding the films under a reduced pressure to tightly bond two sheets of the collagen-like films, then subjecting the films to a cross-linking treatment. Further, the collagen-like films may be subjected to a succinylation treatment according to purposes.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-116242

(43) 公開日 平成7年(1995)5月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	V			
A 6 1 F 2/04		9361-4C		
C 0 9 J 189/06	J A J			

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平6-173866
(22) 出願日	平成6年(1994)7月26日
(31) 優先権主張番号	特願平5-195755
(32) 優先日	平5(1993)8月6日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)
(31) 優先権主張番号	特願平5-217628
(32) 優先日	平5(1993)9月1日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	591101825 清水 慶彦 京都府宇治市木幡御蔵山39-676
(72) 発明者	清水 慶彦 京都府宇治市木幡御蔵山39-676
(74) 代理人	弁理士 津国 肇 (外1名)

(54) 【発明の名称】 医用材料及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 人工器官、人工臓器、創傷カバー材、創傷補填材、創傷治癒材、癒着防止材等に利用され、生体親和性、組織適合性、機械的強度、特に縫合性に優れ、抗原性が低く、コラーゲン様膜が剥離することがない医用材料を提供する。

【構成】 2枚のコラーゲン様膜を、平均孔径100～2000μmのメッシュ様中間材を挟んで、互いに接着剤で密着せしめて一体に固定化した医用材料は、接着剤を介してメッシュ様中間材の両側に2枚のコラーゲン様膜を積層し、減圧下に保持して2枚のコラーゲン様膜を密着させた後、架橋処理を施して製造する。更に、目的に応じて、コラーゲン様膜にサクシニル化処理を施せばよい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2枚のコラーゲン様膜を、平均孔径100～2000μmのメッシュ様中間材を挟んで互いに接着剤により密着せしめてなることを特徴とする医用材料。

【請求項2】 コラーゲン様膜が、アルカリ可溶化コラーゲン又は酵素可溶化コラーゲンである請求項1に記載の医用材料。

【請求項3】 コラーゲン様膜が、ヒト羊膜又はヒト絨毛膜である請求項1に記載の医用材料。

【請求項4】 メッシュ様中間材の平均孔径が、100～1500μmである請求項1に記載の医用材料。

【請求項5】 メッシュ様中間材が、生体内分解吸収性材料または生体内非分解吸収性材料である請求項1～4のいずれか1項に記載の医用材料。

【請求項6】 生体内分解吸収性材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、ポリジオキサノン、グリコール酸とトリメチレンカーボネートの共重合体又はポリグリコール酸とポリ乳酸の混合物である請求項5に記載の医用材料。

【請求項7】 生体内非分解吸収性材料が、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリビニルアルコール又はナイロンである請求項5に記載の医用材料。

【請求項8】 接着剤が、コラーゲン溶液又はゼラチン溶液である請求項1～7のいずれか1項に記載の医用材料。

【請求項9】 平均孔径100～2000μmのメッシュ様中間材の両側に、接着剤を介して2枚のコラーゲン様膜を積層し、減圧下に保持することにより2枚のコラーゲン様膜を密着させた後、架橋処理を施すことを特徴とする医用材料の製造方法。

【請求項10】 請求項9で製造された医用材料に、更にサクシニル化処理を施すことを特徴とする医用材料の製造方法。

【請求項11】 コラーゲン様膜が、アルカリ可溶化コラーゲン又は酵素可溶化コラーゲンである請求項9又は請求項10に記載の医用材料の製造方法。

【請求項12】 コラーゲン様膜が、ヒト羊膜又はヒト絨毛膜である請求項9又は請求項10に記載の医用材料の製造方法。

【請求項13】 メッシュ様中間材の平均孔径が、100～1500μmである請求項9又は請求項10に記載の医用材料の製造方法。

【請求項14】 メッシュ様中間材が、生体内分解吸収性材料又は生体内非分解吸収性材料である請求項9～13のいずれか1項に記載の医用材料の製造方法。

【請求項15】 生体内分解吸収性材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、ポ

リジオキサノン、グリコール酸とトリメチレンカーボネートの共重合体又はポリグリコール酸とポリ乳酸の混合物である請求項14に記載の医用材料の製造方法。

【請求項16】 生体内非分解吸収性材料が、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリビニルアルコール又はナイロンである請求項14に記載の医用材料の製造方法。

【請求項17】 接着剤が、コラーゲン溶液又はゼラチン溶液である請求項9～16のいずれか1項に記載の医用材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医用材料及びその製造方法に関し、更に詳しくは、人工器官、人工臓器、更には創傷カバー材、創傷補填材、創傷治癒材、手術後の癒着防止材などに利用される医用材料及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】生体組織などに異常が生じたり、損傷したり、機能不全となった場合に、人工物をもって代替したり、補綴したり、損傷部の癒着を防ぐことは古くから考えられており、従来から、血管、気管、食道、弁、各種臓器及び損傷部などに合成高分子材料、生体由来材料などを用いることが検討されている。このような医用材料においては、生体親和性のあること、血液等の体液や組織に対する適合性があること、毒性や抗原性のないこと、移植部位によっては所定の機械的強度があることなどの種々の条件が要求されている。

【0003】一般に、生体由来材料は、移植に伴う障害や免疫反応による障害が生じる恐れがあるものの、生体由来材料であるコラーゲンは、生体親和性及び組織適合性に優れ、抗原性が低く、細胞培養の培地として利用されているように宿主細胞の伸展・増殖を促進させる作用を有し、更には止血作用を有する。また更には生体内で完全に吸収されることから医用材料の素材として優れた特性を有している。しかしながら、コラーゲン単独では、細胞侵入性や増殖性が高く、かつある程度の機械的強度を有する材料に成形するのが困難である。そのため、従来は、合成高分子材料との複合材料として使用されている。

【0004】このような医用材料は、フィルム、シート、織布、不織布、チューブ、スポンジなどの形態をした、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ナイロンなどからなる合成高分子材料の表面に、抗原性が低減されたアルカリ可溶化コラーゲン又は酵素可溶化コラーゲンからなるコラーゲン被覆層を塗布または流し込みなどの方法により形成せしめ、次いで凍結乾燥などの方法によ

3

りコラーゲン被覆層を固着化せしめたものである。なお、合成高分子材料の表面には、生体組織やコラーゲン被覆層との親和性を高めるために、プラズマ照射などにより親水化処理が行われている。

【0005】また、合成高分子材料の代わりに、生体内で加水分解、酵素分解などにより分解し吸収され、ある程度の機械的強度を有する生体内分解性材料とコラーゲンを組み合わせた医用材料が提案されている。

【0006】この医用材料は、フィルム、シート、織物、不織布などの形態をした、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸との共重合体、ポリグリコール酸とポリ乳酸との混合物からなる生体内分解性材料の表面に、アルカリ可溶化コラーゲンまたは酵素可溶化コラーゲンからなる被覆層を、前記方法で固着化せしめたものである。この医用材料を生体内に移植しても、コラーゲンは勿論のこと、生体内分解性材料は、生体内で加水分解、酵素分解などにより分解し吸収されるので、従来のように再手術や内視鏡術で除去する必要はない。なお、生体内分解性材料は、合成高分子材料の場合と同様にプラズマ照射により親水化処理が行われている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、生体内分解性材料などの中間材の織物、不織布にコラーゲン被覆層を設けた医用材料を臓器や損傷部などに縫合するときに、手術針がこの孔を通し難く、手術針が孔を貫通したとしても力がコラーゲン被覆層にかかることと機械的強度の小さいコラーゲン被覆層が破壊されることがあるなどの縫合性に問題がある。また中間材の表面にプラズマ照射してコラーゲン溶液との親和性を高めているにもかかわらず、中間材とコラーゲン被覆層との接着性が不充分であるために、生体内に移植後、コラーゲン被覆層が中間材から剥離してしまうことがあり、その場合には再手術して移植し直さねばならないなどの問題点がある。

【0008】本発明は、かかる問題点を解決すべく開発されたものであり、人工器官、人工臓器、更には創傷カパー材、創傷補填材、創傷治癒材、手術後の癒着防止材などに利用され、生体親和性、組織適合性、機械的強度に優れ、抗原性が低く、特に縫合性に優れた医用材料及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の医用材料は、2枚のコラーゲン様膜を、100～2000 μ mのメッシュ様中間材を挟んで互いに接着剤により密着せしめたものであり、その製造方法は、平均孔径100～2000 μ mのメッシュ様中間材の両側に、接着剤を介して2枚のコラーゲン様膜を積層し、減圧下に保持することにより2枚のコラーゲン様膜を密着させた後、架橋処理を施すことからなる。更に、目的に応じ、サクシニル化処理を施すこともできる。

4

【0010】本発明にかかるコラーゲン様膜の原料となるコラーゲンとしては、従来から用いられている各種のコラーゲンをを用いることができ、例えば、中性可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、酵素可溶化コラーゲンなどがある。これらのうち、アルカリ可溶化コラーゲン及び酵素可溶化コラーゲンは、不溶性コラーゲンをそれぞれアルカリ処理又はペプシン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、プロナーゼなどの酵素で処理したもので、これらの処理によりコラーゲン分子中の抗原性の強いテロペプチド部分が除去されて抗原性が低減されているので、好適に使用される。

【0011】これらコラーゲンの由来は、特に限定されず、一般に、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ネズミ等の哺乳動物の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などから得られるコラーゲンが用いられる。また、魚類、鳥類などから得られるコラーゲン様蛋白も用いることができる。

【0012】コラーゲン様膜として、アルカリ可溶化コラーゲン又は酵素可溶化コラーゲンをを用いる場合には、
20 先ず、コラーゲン溶液の塗布、流し込みなどの慣用の方法にて、コラーゲン溶液層を形成し、次いで冷凍乾燥等の手段によりコラーゲン様膜を形成する。コラーゲン溶液層の厚さは、最終的に形成されたコラーゲン様膜の厚さが、2mm～20mm程度、好ましくは5mm～10mm程度となるように調整される。コラーゲン様膜の厚さが2mm未満であると、生体内でのコラーゲンの吸収が早く、十分な効果が得られず、また20mmを超えても効果的に格別の問題はないが、作業性等の点で問題を
30 生じる恐れがある。コラーゲン様膜は、生体内に移植した時に細胞の侵入、伸展、増殖が容易になるように多孔質に形成することが好ましい。ここで使用されるコラーゲン溶液の濃度は、所望するコラーゲン様膜の厚さ、密度などにより適宜調整することができるが、通常、0.1～5重量%、好ましくは0.5～2重量%がよい。なお、この際、コラーゲン様膜を多孔質とする場合には、コラーゲン溶液は攪拌して気泡させたものを用いる。

【0013】また、上記凍結乾燥は、常法に準じて行うことができる。この際、コラーゲン様膜の強度を高めるために凍結乾燥に先立ち、コラーゲンを線維化しておくのが好ましく、この線維化は、コラーゲン溶液の水素イオン濃度の変化、温度上昇などにより行うことができる。

【0014】更に、コラーゲン様膜の原料としては、生体由来の精製コラーゲンをそのまま用いてもよく、ヒト胎盤から得られるヒト羊膜又はヒト絨毛膜が好ましい。これらは、ヒト由来のコラーゲンを主成分としているため、抗原性が低く、可溶化、塗布などの処理を省くことができ、かつ好適な強度を有している。

【0015】コラーゲン様膜として、ヒト羊膜又はヒト絨毛膜を用いる場合には、例えば、特開平5-5698

5

7号公報に記載されているように行えばよい。すなわち、分娩直後の一体となったヒト胎児膜、胎盤及び臍帯から1%塩化ベンザルコニウム溶液又は臭化ベンザルコニウム溶液中で、胎児膜のみを分離し、更にこの4層からなる胎児膜から基質V型コラーゲン膜である羊膜または絨毛膜を剥離し、残存組織などを物理的及び酵素的に除去した後、超音波洗浄すれば精製ヒト羊膜又はヒト絨毛膜が得られる。

【0016】ヒト羊膜には、表裏に構造の違いがあることが認められている。胎児に接する側の面は、表面が平滑で0.1 μ m以下の細線維からなり細胞が癒着しにくい。一方、絨毛膜に接する側の面は、表面が粗で0.5~0.2 μ mの太い線維束からなり細胞の増殖、生着に適している。したがって、用途に応じて、本発明の医用材料を生体との癒着防止材として用いる場合は、胎児に接する側の面を外側にしてメッシュ様中間材を挟むことが好ましい。一方、細胞増殖、生着を目的として用いる場合は、絨毛膜に接する側の面を外側にしてメッシュ様中間材を挟むことが好ましい。

【0017】上記コラーゲン様膜には、架橋処理が施されている。架橋処理は、後述する接着剤により互いに接着した2枚のコラーゲン様膜を一体に固定化すると同時に、本発明の医用材料の使用目的に応じて、コラーゲン様膜の分解吸収速度を調整するものである。すなわち、架橋処理の反応条件を適宜変更して、コラーゲン様膜を生体内非分解吸収性又は生体内分解吸収性とし、後述する生体内非分解吸収材料又は生体内分解吸収性材料からなるメッシュ様中間材と組み合わせることにより、人工器官、人工臓器、創傷カバー材、創傷補填材、創傷治癒材などの種々の医用材料とする。

【0018】例えば、生体内分解吸収性コラーゲン様膜と生体内分解吸収性材料からなるメッシュ様中間材と組み合わせることにより、生体組織と医用材料が入れかわって再生するような縫合補強材、補填材、人工臓器などに利用することができ、生体内分解吸収性コラーゲン様膜と生体内非分解吸収性材料からなるメッシュ中間材とを組み合わせることにより、コラーゲン様膜が生体組織と入れかわった後、永久に生体組織強度を保持する必要のある補填材、人工臓器などに利用することができる。また、生体内非分解性コラーゲン様膜と、生体内非分解吸収性材料とを組み合わせることにより、人工弁のように成形加工性のみが要求されて永久に生体組織と反応しないような人工臓器に利用することができる。

【0019】架橋処理の方法としては、グルタルアルデヒド架橋、エポキシ架橋又は熱架橋による方法がある。グルタルアルデヒド架橋は、濃度0.05~3%、好ましくは0.1~2%のグルタルアルデヒド溶液に浸漬した後、風乾すればよい。濃度が0.05%未満の場合には、コラーゲン様膜が容易に剥離し、3%を超える場合には、コラーゲン様膜が硬化し生体親和性を

6

失うからである。なお、グルタルアルデヒド架橋は、コラーゲン分子中のアミノ基とグルタルアルデヒドのアルデヒド基とが反応して進行するものと考えられる。

【0020】エポキシ架橋は、1分子中に2個のエポキシ基を有するエポキシ化合物と硬化促進剤等を含浸させて行えばよく、例えば、親水性架橋剤のデナコール原液（ナガセ化成（株）製）5mlに、0.1M炭酸緩衝液47.5ml及びエタノール47.5mlを加えて調製した2%デナコール液（pH10）中に、室温で12~24時間浸漬後、十分に水洗し、風乾すればよい。エポキシ架橋は、コラーゲン分子中のアミノ基とエポキシ化合物のエポキシ基が反応して進行すると考えられる。

【0021】熱架橋としては、真空中で、90~200℃、好ましくは105~150℃に加熱し、脱水して架橋すればよい。加熱時間は、加熱温度、減圧度、所要する架橋度などにより適宜調整されるが、通常、6~24時間程度である。なお、コラーゲンの熱架橋は、主として、コラーゲン分子中の糖鎖や酸化により生じたアルデヒド基とコラーゲン分子中のリジンやヒドロキシリジンなどとの Schiff 塩基形成、アルドール縮合などにより進行すると考えられる。かかる点を勘案すると、アルカリ可溶化コラーゲン又は酵素可溶化コラーゲンをを用いたコラーゲン様膜の場合は、ブタ由来のコラーゲンは糖鎖含有量が多く、架橋構造を形成し易いので特に好適である。

【0022】上記コラーゲン様膜に挟まれるメッシュ様中間材は、その形態として、例えば、メッシュシート、織布、不織布、パンチ穴を形成せしめたシートなどが好適であり、生体内での分解性や伸縮性などから、またメッシュ中間材の孔でコラーゲン様膜が互いに密着できるように、平均孔径は100~2000 μ mとする。平均孔径が100 μ m未満であるとコラーゲン様膜が互いに密着し難くなり、2000 μ mを超えると縫合時にコラーゲン様膜にさけ目が入り縫合性が悪くなるからである。好ましくは100~1500 μ m、更に好ましくは150~1000 μ m、最も好ましくは150~500 μ mである。厚さは100~1000 μ mであることが好ましい。なお、不織布などの場合、それぞれの孔の大きさは異なるので、本発明で述べる平均孔径とは、孔の面積と同じ面積の円の直径を孔径として計算した場合の算術平均である。

【0023】また、メッシュ様中間材の材質としては、生体内分解性材料又は生体内非分解性材料を用いることができる。すなわち、本発明の医用材料を生体内に移植する場合には生体内分解性材料を使用すればよく、再生組織の強度を永久に保持しようとする場合や人工皮膚などに適用する場合には、生体内非分解性材料を使用することもできる。

【0024】このような生体内分解性材料としては、生体内で加水分解、酵素分解などにより分解し吸収され、

毒性がなく、ある程度の機械的強度を有するものであれば種々の材料を用いることができるが、好適にはポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体、ポリジオキサノン、グリコール酸とトリメチレンカーボネートの共重合体、ポリグリコール酸とポリ乳酸との混合物などを用いることができる。

【0025】また、生体内非分解性材料としては、従来から用いられているシリコン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ナイロンなどの合成高分子化合物を用いることができる。

【0026】なお、これらのメッシュ様中間材料には、生体組織やコラーゲン様膜との親和性を高めるため、プラズマ照射などにより親水化処理を行うことが好ましい。上記コラーゲン様膜を互いに直接密着させる接着剤としては、ゼラチン溶液又はコラーゲン溶液を用いることが好ましく、接着剤のゼラチン溶液の原料となるゼラチンとしては、一般の日局精製ゼラチンを用いることができ、コラーゲン溶液の原料となるコラーゲンとしては、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、酵素可溶化コラーゲンを用いることができる。ゼラチン溶液の濃度は、1.0～5.0重量%、好ましくは2.0～3.0重量%、コラーゲン溶液の濃度は、0.5～3.0重量%、好ましくは1.0～3.0重量%である。

【0027】次に、本発明の医用材料の製造方法を、以下に説明する。すなわち、第1工程として、上記メッシュ様中間材に、プラズマ放電処理を行った後、上記ゼラチン溶液又はコラーゲン溶液からなる接着剤に浸漬またはこの接着剤を塗布する。次いで、メッシュ様中間材を2枚の上記コラーゲン様膜で挟んで積層するが、コラーゲン様膜としてヒト羊膜を用いる場合は、用途に応じて必要な面のヒト羊膜が外側になるようにメッシュ様中間材を挟んで積層する。第2工程として、得られた積層体を、常温下、10～20 Torrの減圧下に約0.1時間保持することにより、2枚のコラーゲン様膜の間又はメッシュ様中間材とコラーゲン様膜との間の空気を除去して、2枚のコラーゲン様膜を互いに密着せしめると同時に乾燥する。なお、この第2工程は減圧せずに、風乾のみにても可能である。第3工程として、減圧乾燥された積層体にグルタルアルデヒド架橋、エポキシ架橋又は熱架橋を施してコラーゲン様膜を一体に固定化すると共に、使用目的に応じて、生体内非分解吸収性又は生体内分解吸収性とする。

【0028】必要ならば、得られた積層体をグリセリン溶液などに浸漬することにより、コラーゲン様膜に柔軟性を付与することができる。以上の工程により、2枚のコラーゲン様膜でメッシュ様中間材を挟んで互いに接着剤により密着させた本発明の医用材料が得られ、生体内

に埋設される人工器官、人工臓器、創傷カバー材、創傷補填材、創傷治癒材などに応用することができる。

【0029】更に、コラーゲン様膜が、生体内分解吸収性である本発明の医用材料にサクシニル化処理を施して、コラーゲン分子中の残りの大部分のアミノ基を、無水コハク酸と反応させることにより、癒着防止材に適用することもできる。このサクシニル化は、通常行われている方法でよく、例えば、0.02Mホウ砂緩衝液(pH9.0)250mlと5%無水コハク酸アセトン溶液50mlとの混合液に、1～48時間、好ましくは12～24時間浸漬後、水洗し、次いで減圧乾燥すればよい。なお、コラーゲン様膜がサクシニル化されていることを確認するためには、サクシニル化された医用材料を、例えば、0.33%のニンヒドリン水溶液に3～5分間浸漬すればよい。ニンヒドリンの発色反応は、コラーゲン中のアミノ基とニンヒドリンが反応して生じる縮合生成物に基づくものであるため、サクシニル化されるほど、コラーゲン様膜は染色され難くなる。

【0030】

【実施例】次に、本発明を実施例、比較例及び試験例に基づいてより詳細に説明する。

実施例1～2、比較例1～4

ポリグリコール酸からなる2種類のメッシュ様中間材として、DEXON MESH(日本レダリー(株)製)、PGAメッシュ(グンゼ(株)製)、ポリエチレンテレフタレートからなるTGP1800(グンゼ(株)製)を用意し、これらと同じ大きさのアルミホイル上に置いてテスラコイルで10分間放電処理をして親水化した後、これらを2.0%ゼラチン溶液又は1.0%コラーゲン溶液に浸漬した。なお、メッシュ中間材の平均孔径は、DEXON MESHが50μm、PGAメッシュが200μm、TGP1800が10μmである。ゼラチンは日局精製ゼラチン、コラーゲンはプタI型コラーゲンを用いた。

【0031】次いで、ヒト胎児膜より羊膜を剥離・異物を除去した後、0.01%フィシンのpH7.4、0.2Mリン酸緩衝液中に浸漬することにより、フィシン処理を施し、次いで精製水中で超音波処理を施して異物を完全に除去した後、塩化ベンザルコニウム水溶液中に浸漬することにより得られた2枚のヒト羊膜を用いて、コラーゲン溶液浸漬後のメッシュ様中間材を挟んで積層した。次いで、得られた積層体を、乾燥剤として五酸化リンを使用したデシケータ中に室温で15時間放置して乾燥した。乾燥後、デシケータを真空ポンプに接続し、10分間吸引して2枚のヒト羊膜を互いに密着させた。次いで、得られた積層体をデシケータと共に恒温槽に入れ、真空中で、温度を105℃にセットし、昇温開始時から24時間放置して熱架橋させて医用材料を得た。更に、5%グリセリン溶液に30分間浸漬してヒト羊膜に柔軟性を付与した。次いで、デシケータ中で減圧乾燥し

て医用材料を得た。

【0032】実施例3～6

メッシュ様中間材として、実施例1で使用した平均孔径200 μ mのPGAメッシュを用い、架橋処理として、熱架橋の代わりに、0.05%、0.1%、0.5%、1.0%のグルタルアルデヒド溶液に1時間浸漬して架橋処理をしたこと以外は、実施例1と同様にして医用材料を製造した。

【0033】比較例5～6

メッシュ様中間材として、実施例1で使用した平均孔径200 μ mのPGAメッシュの両面を、プラズマ照射装置で各5分間処理し親水化した。ブタ皮由来酵素可溶性コラーゲン1%溶液(pH3.0)50ml又はブタ由来アルカリ可溶性コラーゲン溶液1%(pH9.0)50mlを、攪拌装置にて3000rpmで5分間攪拌し、発泡化し、PGAメッシュの両面に塗布した後、アンモニア雰囲気下で30分間中和処理しコラーゲンをゲル化した。中和処理後、蒸留水中でよく洗浄しアンモニアを除き、ただちに凍結乾燥を行い、多孔質状のコラーゲン層で被覆されたPGAメッシュを得た。凍結乾燥後、さらに105℃で12時間、真空下で熱処理を行い、医用材料を得た。

【0034】実施例7

実施例1で得られた医用材料に、0.02Mホウ砂緩衝液(pH9.0)250mlと5%無水コハク酸アセトン溶液50mlの混合溶液に、室温で24時間浸漬後、水洗し、一晚風乾して、サクシニル化した。

【0035】比較例7

熔融防止法で得た12フィラメント35デニールのポリ

グリコール酸糸を106℃で3時間熱処理し、筒編み機にて編成しチューブ状の平編み生地を得た。これを4重に重ねニードルパンチングして編み目が殆どわからない状態のポリグリコール酸不織布を得た。これを100℃で5分間熱プレスし毛羽立ちやほつれをまくした。このポリグリコール酸不織布を10cm四方に裁断し、両面をプラズマ照射装置で5分間処理し親水化した。ブタ皮由来酵素可溶性コラーゲン1%溶液(pH3.0)50mlを、攪拌装置にて3000rpmで5分間攪拌し、発泡化し、上記ポリグリコール酸不織布の片面に塗布した後、アンモニア雰囲気下で30分間中和処理しコラーゲンをゲル化した。中和処理後、蒸留水中でよく洗浄しアンモニアを除き、ただちに凍結乾燥を行い、多孔質状のコラーゲン層で被覆されたポリグリコール酸不織布を得た。凍結乾燥後、さらに105℃で12時間、真空下で熱処理を行い、医用材料を得た。

【0036】試験例1

実施例1～7及び比較例1～7で製造された医用材料の剥離強度を乾燥状態で測定した。コラーゲン様膜の剥離強度は、医用材料を1cm四方の大きさに切断して試料とした後、試料の片面を床面に貼り、もう一方の面は糸の付いたプラスチック板に貼り付けた。次に、プラスチック板の糸をひずみ計に接続して、コラーゲン様膜が剥離するまで引張り、糸の張力を測定した。また、37℃の生理食塩液に浸漬してコラーゲン様膜の剥離の有無を調べた。その結果を表1に示した。

【0037】

【表1】

表1

	メッシュ 中間材	平均孔径 (μm)	コラーゲン 様膜	浸 透 剤	架 橋 処 理	コラーゲン 様膜の耐能試験	
						コラーゲン 浸透度 (g/cm^2)	37℃生理食塩水中の耐能試験
比較例1	DEXON MESH	50	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	熱架橋	0	1日で剥離
比較例2	DEXON MESH	50	ヒト羊膜	1.0%コラーゲン溶液	熱架橋	0	1日で剥離
比較例3	TCP 1800	10	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	熱架橋	0	1日で剥離
比較例4	TCP 1800	10	ヒト羊膜	1.0%コラーゲン溶液	熱架橋	0	1日で剥離
実施例1	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	熱架橋	1033	14日以上剥離せず
実施例2	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	1.0%コラーゲン溶液	熱架橋	1030	14日以上剥離せず
実施例3	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	0.05%GA溶液架橋	337	3~5日で剥離
実施例4	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	0.1%GA溶液架橋	708	14日以上剥離せず
実施例5	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	0.5%GA溶液架橋	722	14日以上剥離せず
実施例6	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	1.0%GA溶液架橋	800	14日以上剥離せず
比較例5	PGA 1/2	200	アルカリ可溶 化コラーゲン	使用せず	熱架橋	20	1日で剥離
比較例6	PGA 1/2	200	酵素可溶化コ ラーゲン	使用せず	熱架橋	20	1日で剥離
実施例7	PGA 1/2	200	ヒト羊膜	2.0%ゼラチン溶液	熱架橋	1000	14日以上剥離せず
比較例7	ポリグリコー ル不織布	網目殆ど なし	アルカリ可溶 化コラーゲン	使用せず	熱架橋	0	1日で剥離

GA: グルタルアルデヒド

【0038】試験例2

本発明の医用材料の有用性を確認するため、ウサギ（体重3kg）とイヌ（体重15kg）の肺、心臓、小腸、筋肉に、実施例1~2、実施例4~6及び比較例1~6で製造した医用材料（1cm×1cm）をポリプロピレン縫合糸を用いて縫合したところ、実施例1~2及び実施例4~6の医用材料は、手術針をメッシュ様中間材の孔に容易に通すことができ、コラーゲン様膜が破壊されることはなかった。しかしながら、比較例1~6の医用材料はコラーゲン様膜が破壊された。また、イヌ（体重

15kg）の心臓の一部（5cm×5cm）を切除し、切除した部分に実施例7で製造した医用材料を置換した。6週間後、再手術したところ、癒着することなく心臓が再生していた。更に、ウサギ（体重3kg）の卵管側の筋肉の一部（2cm×2cm）と腹膜の一部（2cm×2cm）を切除した後、切除した部分に実施例4~6及び実施例7で製造した医用材料をその間に挟んだ。3週間後再手術したところ、卵管と腹膜は癒着していなかった。

【0039】

【発明の効果】本発明の医用材料は、コラーゲン様膜を用いているので、生体親和性、組織適合性に優れ、抗原性が低い。また、メッシュ様中間材の平均孔径が、100～2000 μ mと大きいため、臓器や損傷部などに縫合するとき手術針を孔に容易に通すことができる。また、メッシュ様中間材がコラーゲン様膜の間に挟まれ、架橋処理によりコラーゲン様膜の機械的強度が大きいのので手術針を通してコラーゲン様膜が容易に破壊されることはない。したがって、縫合性に優れている。また、

架橋処理により接着剤で互いに密着した2枚のコラーゲン様膜を一体に固定化されているので、生体内に移植してもコラーゲン様膜が剥離することなく、再手術して移植し直すこともない。また更に、コラーゲン様膜に架橋処理を施すことにより、コラーゲン様膜を生体内分解吸収性又は生体内非分解吸収性とし、これらを生体内分解吸収性材料又は生体内非分解性材料のメッシュ様中間材と組み合わせて、種々の医用材料として使用することができる。